

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-123390

(43)公開日 平成5年(1993)5月21日

(51)Int.Cl. ¹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	J	7038-4C		
A 6 1 K 6/033		7019-4C		
A 6 1 L 27/00	V	7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁)

(21)出願番号 特願平3-286868

(22)出願日 平成3年(1991)10月31日

(71)出願人 000006633

京セラ株式会社

京都府京都市山科区東野北井ノ上町5番地の22

(72)発明者 石井 経裕

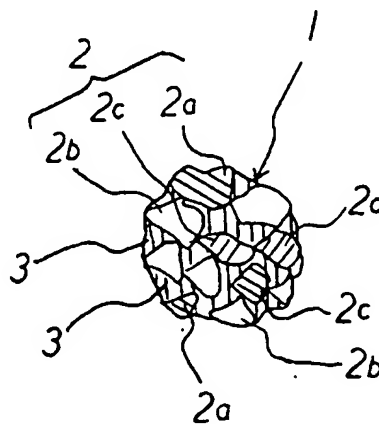
滋賀県蒲生郡蒲生町川合10番地の1 京セラ株式会社滋賀蒲生工場内

(54)【発明の名称】 骨充填材

(57)【要約】

【構成】リン酸カルシウム系粉末粒子をカルボキシルメチルキチン並びにコラーゲン及び/又はゼラチンを含む複合体で包囲した骨充填材。

【効果】本発明の骨充填材1を用いれば生体にとって毒性もなく、充填後の動揺、流出もなく新成骨の増殖生成の見られるインプラントが実現される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】リン酸カルシウム系粉末粒子とカルボキシルメチルキチン並びにコラーゲン及び／又はゼラチンを含む複合体とから成る骨充填材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生体用移植材に関するものであり、更に詳しくは歯周骨欠損等、骨、歯の硬組織に使用する骨充填材に関するものである

【0002】

【従来の技術】骨折や骨腫瘍の手術のために骨欠損や空隙が生じることがある。このような骨欠損部や空隙を補綴するために、近年人工の骨充填材が開発されている。その中でも、ハイドロキシアパタイト、トリカルシウムフォスフェートなどのリン酸カルシウム系粉末が現在、広く使用されており、また多くの動物実験が行われ一般臨床にも用いられている。

【0003】特開昭62-221358号及び特開平1-181871号公報にはキチン、コラーゲン、ポリビニルアルコール等の高分子材料とリン酸カルシウム系化合物を複合化した骨充填材が提案しており、骨充填材の充填時の操作性の改善、及び充填後の動揺を防ぐ為に毒性のない高分子材料を用いている。

【0004】

【従来技術の課題】上記公報において説明される骨充填材は、生体組織への充填時の移動、動揺を防止するために非常に有効なものであった。しかし、キチン、コラーゲンをを用いた場合は骨組織の増殖生成を部分的には誘導するが、その他の場合では骨組織の増殖生成の誘導がない。したがって十分な新成骨の増殖生成を誘導する骨充填材の開発が望まれていた。

【0005】

【課題を解決するための課題】上記課題を解決するため、本発明はリン酸カルシウム系粉末粒子とカルボキシルメチルキチン並びにコラーゲン及び／又はゼラチンを含む複合体とから成る骨充填材を提供する。

【0006】

【実施例】本発明者は、各種高分子材料について新成骨の増殖生成について研究してきた。その中でキチン、及びその誘導体であるカルボキシルメチルキチンへの新成骨の増殖生成が良好であることを知見した。一般にキチンは水との溶解が難しく成形しにくいという不具合があるが、カルボキシルメチルキチンは水、エタノール等の溶媒に容易に溶解し、膜状、スポンジ状に成形することができる。さらに、コラーゲン又はコラーゲンよりも成形性がよく生体反応性が類似しているゼラチンと複合化するとさらに新成骨の増殖生成が促進されることを知見した。さらに、コラーゲン及びゼラチンを混合して使用しても同様な結果であった。

【0007】この際、コラーゲン及び／又はゼラチンが

10wt%より少ないときには新成骨の増殖生成がカルボキシルメチルキチン単体と顕著な差が見られず、また50wt%より多い時にはコラーゲン又はゼラチン単体と顕著な差が見られなかった。

【0008】また、リン酸カルシウム系粉末としては、ハイドロキシアパタイト、トリカルシウムフォスフェート、リン酸カルシウム系ガラスが臨床応用されている。疑似体液中での溶出実験によりトリカルシウムフォスフェート、リン酸カルシウム系ガラス、及びハイドロキシアパタイトがカルシウム、リンの溶出に優れていることを発見した。トリカルシウムフォスフェートが70wt%以上では溶液が酸性に、又リン酸カルシウム系ガラスが20wt%以上では浸漬液がアルカリ性になっていしまう。生体への補綴物が生体内で酸性やアルカリ性の物質を溶出するのは生体に悪影響を与えるので好ましくない。そのため上記リン酸カルシウム系粉末はトリカルシウムフォスフェート0～70wt%とリン酸カルシウム系ガラス0～20wt%を含むものが好ましい。

【0009】一方、トリカルシウムフォスフェートとハイドロキシアパタイトは、リン酸水溶液中にCa(HO)を滴下し得られた生成物を900～1300℃の温度で熱処理することによって得られるが、トリカルシウムフォスフェートは水と良く反応するので乾式粉碎し、ハイドロキシアパタイトは乾式、又は湿式の方法にて粉碎する。

【0010】また、リン酸カルシウム系ガラスとしてはバイオガラス又はアパタイトとウオラストナイトを含んだ結晶化ガラスを用いる。これらの材料も水と親和性を有するので乾式粉碎する。

【0011】上述のような方法で得られたトリカルシウムフォスフェートを0～70wt%、リン酸カルシウム系ガラス0～20wt%とハイドロキシアパタイトを含むリン酸カルシウム系粉末を、コラーゲン及び／又はゼラチンを10～50wt%含むカルボキシルメチルキチン水溶液に浸漬し、脱泡、風乾後100～160℃で真空熱架橋することによって骨充填材を得る。

【0012】実施例1

滅菌水100mlにカルボキシルメチルキチン4gとゼラチン2gを加え、カルボキシルメチルキチン/ゼラチン溶液を作製した。湿式粉碎した平均粒径5μmの1000℃で焼成したハイドロキシアパタイト60gと、乾式粉碎した平均粒径55μmの1200℃で焼成したトリカルシウムフォスフェート35gと、乾式粉碎した平均粒径45μmのアパタイト/ウオラストナイト混合粉から作製されるリン酸カルシウム系結晶化ガラス5gを前記カルボキシルメチルキチン/ゼラチン溶液に浸漬し、脱泡、風乾後、140℃の温度で24時間真空熱架橋した。その後350μmの平均粒径に分級しカルボキシルメチルキチン複合体3とリン酸カルシウム系粉末粒子2とから成る骨充填材1を作製した。

【0013】図1及び図2に示す如く、骨充填材1にお

いてはゼラチンを含んだ上記のカルボキシルメチルキチン複合体3が充填後膨潤し、リン酸カルシウム系ガラス2a、トリカルシウムフォスフェート2b、及びハイドロキシアパタイト2cのリン酸カルシウム系粉末粒子2を包囲、固定する。なお、ハイドロキシアパタイト2cは湿式粉碎された場合図1に示すように骨充填材1全体に微細な粒子としてはほぼ均一に分散する。

【0014】コントロールとして、水溶液のカルボキシルメチルキチンで包囲されたハイドロキシアパタイト顆粒（以下、ハイドロキシアパタイト顆粒と略称する）を作製し、これと本発明の骨充填材1とを別々に家兎の大腿骨に埋入し、経時的に観察した。埋入後、1週、4週、8週後に屠殺し、周囲組織を検出しホルマリン液にて固定した、脱灰後、樹脂包埋、染色し、病理標本を作製した。

【0015】〔埋入1週間後〕本発明の骨充填材1では、一部溶出が見られ、又周囲には新成骨、骨芽細胞の生成が見られた。一方、比較例としてのハイドロキシアパタイト顆粒の周囲にも若干の骨芽細胞生成が見られた。

【0016】〔埋入4週間後〕骨充填材1では、さらに溶出が進み、周囲に活発な新成骨の増殖生成が見られた。一方比較例のハイドロキシアパタイト顆粒にも、周囲に若干の新成骨の増殖生成が見られた。

【0017】〔埋入8週間後〕骨充填材1では、溶出が見られなくなったが、周囲は新成骨に囲まれていた。

【0018】一方、比較例のハイドロキシアパタイト顆粒の周囲では、一部繊維性組織が見られたが、増殖生成した新成骨は一部を包囲するに過ぎなかった。

【0019】実施例2

滅菌水100mlにカルボキシルメチルキチン2gとコラーゲン2gを加え、カルボキシルメチルキチン/コラーゲン溶液を作製した。乾式粉碎した平均粒径50 μ mの1000℃で焼成したハイドロキシアパタイト20gと、乾式粉碎した平均粒径40 μ mの1300℃で焼成したトリカルシウムフォスフェート35gと、乾式粉碎した平均粒径45 μ mのアパタイト/ウオラストナイト混合粉から作製されるリン酸カルシウム系ガラス30gを上記カルボキシルメチルキチン/コラーゲン溶液に浸漬し、脱泡、風乾後、100℃の温度で12時間真空熱架橋した。その後500 μ mの平均粒径に分級しカルボキシルメチルキチン複合体3とリン酸カルシウム系粉末粒子2とから成る骨充填材1を作製した。

【0020】上記骨充填材1を、実験的に歯周病をおこさせたビーグル犬の上顎の第4臼歯部周囲に充填し、経時観察を行った。

【0021】2ヶ月までの観察では、骨充填材1の流出はなく、又動揺もレントゲン検査では観察されなかった。ビーグル犬の屠殺後、組織学的検索を行ったところ、歯の周囲には新成骨の増殖生成が見られ、良好な歯

周支持組織が再生していることが認められた。

【0022】以上のように本発明の骨充填材1は従来技術であるカルボキシルメチルキチンにより包囲されたリン酸カルシウム系粉末粒子よりなる骨充填材よりも優れた生体適合性、骨形成能を備えていることが証明された。

【0023】実施例3

滅菌水100mlにカルボキシルメチルキチン2gとコラーゲン2gを加え、カルボキシルメチルキチン/コラーゲン溶液を作製した。乾式粉碎した平均粒径70 μ mの1000℃で焼成したハイドロキシアパタイト35gと、乾式粉碎した平均粒径60 μ mの1300℃で焼成したトリカルシウムフォスフェート50gを上記カルボキシルメチルキチン/コラーゲン溶液に浸漬し、脱泡、風乾後、100℃の温度で14時間真空熱架橋した。その後450 μ mの平均粒径に分級しカルボキシルメチルキチン複合体3とリン酸カルシウム系粉末粒子2とから成る骨充填材1を作製した。

【0024】図3に示す如く、骨充填材1においてはコラーゲンを含んだ上記のカルボキシルメチルキチン複合体3が充填後膨潤し、トリカルシウムフォスフェート2b、及びハイドロキシアパタイト2cのリン酸カルシウム系粉末粒子2を包囲、固定する。

【0025】上記骨充填材1を、実験的に歯周病をおこさせたビーグル犬の上顎の第4臼歯部周囲に充填し、経時観察を行った。

【0026】2ヶ月までの観察では、骨充填材1の流出はなく、又動揺もレントゲン検査では観察されなかった。ビーグル犬の屠殺後、組織学的検索を行ったところ、歯の周囲には新成骨の増殖生成が見られ、良好な歯周支持組織が再生していることが認められた。

【0027】また、乾式粉碎した平均粒径45 μ mのアパタイト/ウオラストナイト混合粉から作製されるリン酸カルシウム系ガラスと湿式粉碎した平均粒径50 μ mの1000℃で焼成したハイドロキシアパタイトとを上記カルボキシルメチルキチン/コラーゲン溶液に浸漬し上述の方法で作製した骨充填材1と、乾式粉碎した平均粒径45 μ mのアパタイト/ウオラストナイト混合粉から作製されるリン酸カルシウム系ガラス30gと乾式粉碎した平均粒径60 μ mの1300℃で焼成したトリカルシウムフォスフェート50gを上記カルボキシルメチルキチン/コラーゲン溶液に浸漬し上述の方法で作製した骨充填材1について上述の方法による動物実験においても同様な結果が得られた。

【0028】実施例4

滅菌水100mlにカルボキシルメチルキチン2gとコラーゲン1gとゼラチン1gを加え、カルボキシルメチルキチン/コラーゲン/ゼラチン溶液を作製した。乾式粉碎した平均粒径80 μ mの1000℃で焼成したハイドロキシアパタイト90gを上記カルボキシルメチルキチン/コラーゲン溶液に浸漬し、脱泡、風乾後、100℃の温度で13時間真空

熟架橋した。その後700 μm の平均粒径に分級しカルボキシルメチルキチン複合体3とハイドロキシアパタイト2cのリン酸カルシウム系粉末粒子2とから成る骨充填材1を作製した。

【0029】図4に示す如く、骨充填材1においてはコラーゲンを含んだ上記のカルボキシルメチルキチン複合体3が充填後膨潤し、ハイドロキシアパタイト2cのリン酸カルシウム系粉末粒子2を包囲、固定する。

【0030】上記骨充填材1を、実験的に歯周病をおこさせたビーグル犬の上顎の第4臼歯部周囲に充填し、経時観察を行った。

【0031】2ヶ月までの観察では、骨充填材1の流出はなく、又動揺もレントゲン検査では観察されなかった。ビーグル犬の屠殺後、組織学的検索を行ったところ、歯の周囲には新成骨の増殖生成が見られ、良好な歯周支持組織が再生していることが認められた。

【0032】また、乾式粉碎した平均粒径45 μm のアパタイト/ウオラストナイト混合粉から作製されるリン酸カルシウム系ガラスを上記カルボキシルメチルキチン/コラーゲン/ゼラチン溶液に浸漬し上述の方法で作製した骨充填材1と、乾式粉碎した平均粒径60 μm の1300℃で焼成したトリカルシウムフォスフェートを上記カルボキシルメチルキチン/コラーゲン溶液に浸漬し上述の方法で作製した骨充填材1について上述の方法による動物実験においても同様な結果が得られた。

【0033】なお、本発明の骨充填材1は商品として、図5に示すようにリン酸カルシウム系粉末粒子2とカルボキシルメチルキチン複合体3の粒子が混在している状態のもとに、又は図6に示すようにリン酸カルシウム系粉末粒子2の表面にカルボキシルメチルキチン複合体3をコーティングした状態のものがビンなどの容器Yの中に入れられ販売されたり保存される。

【0034】以上のように本発明の骨充填材1は従来技術であるカルボキシルメチルキチンにより包囲されたリン酸カルシウム系粉末粒子よりなる骨充填材よりも優れた生体適合性、骨形成能を備えていることが証明された。

【0035】

【発明の効果】本発明の骨充填材1を用いれば生体にとって毒性もなく、充填後の動揺、流出もなく新成骨の増殖生成の見られるインプラントが実現される。

【図面の簡単な説明】

【図1】湿式粉碎したハイドロキシアパタイトを用いた本発明骨充填材の充填後の状態を示す一部拡大断面図である。

【図2】乾式粉碎したハイドロキシアパタイトを用いた本発明骨充填材の充填後の状態を示す一部拡大断面図である。

【図3】本発明骨充填材の充填後の状態を示す一部拡大断面図である。

【図4】本発明骨充填材の充填後の状態を示す一部拡大断面図である。

【図5】本発明骨充填材の商品段階での一態様を示す一部拡大断面図である。

【図6】本発明骨充填材の商品段階での別態様を示す一部拡大断面図である。

【符号の説明】

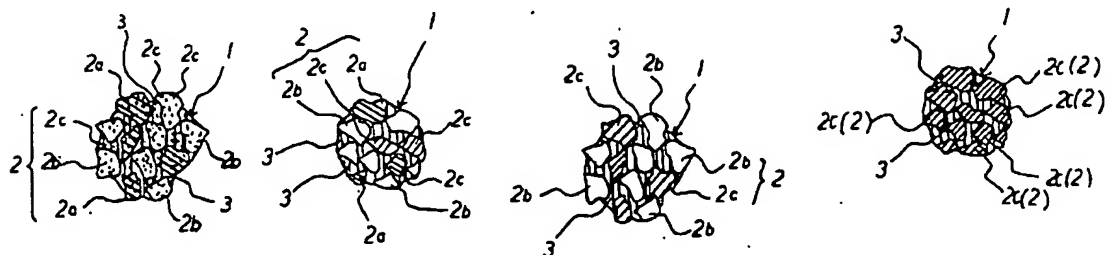
- 1： 骨充填材
- 2a： リン酸カルシウム系ガラス
- 2b： トリカルシウムフォスフェート
- 2c： ハイドロキシアパタイト
- 3： カルボキシルメチルキチン複合体
- Y： 容器

【図1】

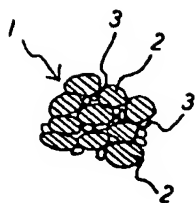
【図2】

【図3】

【図4】



【図5】



【図6】

